

# Poremećaj energijskog metabolizma i oštećenje srca uzrokovano dijabetesom

---

Prgomet, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:557933>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Prgomet**

**POREMEĆAJ ENERGIJSKOG METABOLIZMA I  
OŠTEĆENJE SRCA UZROKOVANO  
DIJABETESOM**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patofiziologiju u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Filipa Sedlića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Filip Sedlić

## POPIS I OBJAŠNJENJE KORIŠTENIH KRATICA

IDF - Svjetska dijabetička federacija (engl. International Diabetes Federation)

ATP – adenzin-trifosfat

ROS – reaktivni kisikovi spojevi (engl. reactive oxygen species)

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid-fosfat

MPO – mijeloperosidaza

AHA - Američko udruženje za srce (engl. American Heart Association)

HFpEF – srčano zatajenje s očuvanom e젝cijskom frakcijom (engl. heart failure with preserved ejection fraction)

AGE – produkti uznapredovale glikacije (engl. advanced glycation end products)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

PPAR $\alpha$  - Alfa receptor aktiviran proliferatorom peroksisoma (engl. peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ )

PDK – piruvat dehidrogenazna kinaza

UCP - termogenin (engl. uncoupling protein)

ETC – respiratorni lanac (engl. electron transport chain)

ANT - translokator adenin nukleotida (engl. adenine nucleotide translocator)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

FAD - flavin adenin dinukleotid

mPTP - mitohondrijska permeabilizacijska pora (engl. mitochondrial permeability transition pore)

PINK1 – engl. PTEN-induced kinase 1

HDAC6 - histon deacetilaza 6

BNIP3 – BCL2-interagirajući protein 3

IRS1/2 - receptor za inzulinski supstrat 1/2

NLRP3 inflammasom - engl. NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome

AMP – adenzin monofosfat

SGLT2 - kotransporter natrij-glukoza 2 (engl. sodium-glucose transport protein 2)

NHE1 -  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -izmjenjivač 1 (engl. sodium-hydrogen antiporter 1)

MitoQ – engl. mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone

MnTBAP - Mn (III) tetrakis (4-benzoic acid) porphyrin chloride

GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1 (engl. glucagon-like peptide 1)

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	
SUMMARY.....	
1. UVOD .....	1
1.1. Dijabetes melitus.....	1
1.2. Mitohondriji .....	2
1.3. Kardiomiopatije .....	3
1.4. Dijabetička kardiomiopatija.....	4
2. POREMEĆAJ ENERGIJSKOG METABOLIZMA U DIJABETIČKOM SRCU .....	7
3. OKSIDATIVNI STRES U DIJABETIČKOM SRCU .....	11
4. MITOFAGIJA U DIJABETIČKOM SRCU .....	12
5. MITOHONDRIJI KAO POTENCIJALNA META U LIJEČENJU DIJABETIČKE KARDIOMIOPATIJE .....	16
6. ZAKLJUČAK.....	18
7. ZAHVALE .....	20
8. LITERATURA .....	21
9. ŽIVOTOPIS .....	26

## SAŽETAK

### **Poremećaj energijskog metabolizma i oštećenje srca uzrokovano dijabetesom**

**Luka Prgomet**

Dijabetes melitus je heterogena skupina bolesti karakterizirana hiperglikemijom zbog apsolutnog ili relativnog deficita inzulina ili manjka njegovog djelovanja. Kardiovaskularne bolesti glavni su uzrok smrtnosti u dijabetičara. Dijabetička kardiomiopatija definira se kao prisutnost abnormalne strukture miokarda i njegove slabije funkcije u odsustvu ostalih srčanih rizičnih faktora kao što su hipertenzija, koronarna bolest srca i značajna valvularna bolest srca u osoba s dijabetesom. Iako patofiziologija dijabetičke kardiomiopatije nije u potpunosti razjašnjena, sve više istraživanja pokazuje kako poremećaj energijskog metabolizma u srcu igra važnu ulogu, s posebnim naglaskom na abnormalnosti mitohondrija i poremećaj mitohondrijske funkcije. Cilj ovog rada je sažeti učinke mitohondrija na razvoj dijabetičke kardiomiopatije, uključujući ulogu povećanog rasprezanja oksidativne fosforilacije, oksidativnog stresa i mitofagije u dijabetičkom srcu. Na kraju će se osvrnuti i na potencijalne strategije liječenja koje ciljaju mitohondrije u dijabetičkoj kardiomiopatiji.

**Ključne riječi:** dijabetes melitus tip 2, dijabetička kardiomiopatija, poremećaj energijskog metabolizma, oksidativni stres, mitofagija, mitohondrijska disfunkcija

## **SUMMARY**

### **Energy Metabolism Disorder and Heart Injury Caused by Diabetes**

**Luka Prgomet**

Diabetes mellitus is a heterogeneous group of diseases characterized by hyperglycemia due to absolute or relative insulin deficiency or impaired insulin action. Cardiovascular diseases are leading cause of mortality in individuals with diabetes. Diabetic cardiomyopathy is defined as the presence of abnormal myocardial structure and impaired function in the absence of other cardiac risk factors such as hypertension, coronary heart disease, and significant valvular heart disease in individuals with diabetes. Although the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy is not fully understood, increasing research data suggests that disturbances in cardiac energy metabolism play an important role, with a particular emphasis on mitochondrial abnormalities and impaired mitochondrial function. This study aims to summarize mitochondria's effects on the development of diabetic cardiomyopathy, including the role of increased mitochondrial uncoupling, oxidative stress, and mitophagy in the diabetic heart. Finally, I will also discuss potential treatment strategies targeting mitochondria in diabetic cardiomyopathy.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, energy metabolism disorder, oxidative stress, mitophagy, mitochondrial dysfunction



## 1. UVOD

### 1.1. Dijabetes melitus

Dijabetes melitus ili šećerna bolest je heterogena skupina bolesti karakterizirana hiperglikemijom zbog apsolutnog ili relativnog deficita inzulina ili manjka njegovog djelovanja. Glavne skupine su dijabetes tip 1, dijabetes tip 2, gestacijski dijabetes i specifični tipovi dijabetesa zbog ostalih uzroka. Prema smjernicama Američke dijabetičke asocijacije iz 2023. godine, dijagnoza dijabetesa tipa 2 se može postaviti putem oralnog testa glukoze ( $\geq 11.1$  mmol/L), glukoze na tašte ( $\geq 7.0$  mmol/L) i glikoziliranog hemoglobina ( $\geq 6.5\%$ ) (1).

Prema podacima Svjetske dijabetičke federacije (IDF) iz 2017. godine između 425 i 451 milijuna ljudi, starijih od 18 godina, ima dijabetes diljem svijeta (2). Izraženo u postotku, IDF je tada procijenio da 8.4 % svjetske populacije ima dijabetes, što je rast od 281 % u odnosu na 2000. godinu. Međutim, već je zadnje IDF-ovo izvješće, iz 2021. (3), procijenilo da 10.5 % svjetskog stanovništva ima dijabetes (537 milijuna ljudi), odnosno da 1 od 10 osoba u svijetu ima dijabetes, s novom predikcijom od 12.2 % za 2045. Ovi podaci govore o veličini i ozbiljnosti pandemije dijabetesa, osobito dijabetesa tipa 2.

Komplikacije dijabetesa su mnogobrojne te se dijele na mikrovaskularne i makrovaskularne. Najčešće mikrovaskularne komplikacije su dijabetička nefropatija, retinopatija, neuropatija i seksualna disfunkcija. Dijabetička nefropatija je stanje smanjene bubrežne funkcije u dijabetičara, uz uvjet da su ostali mogući uzroci kronične bubrežne bolesti isključeni (4). Dijabetes je najčešći uzrok kronične bubrežne bolesti (50%) (5), a 25 % dijabetičara ima dijabetičku nefropatiju (6). Dijabetička retinopatija je jedan od glavnih uzroka sljepoće u osoba starijih od 18 godina (7), a čak 35 % dijabetičara razvije neki oblik dijabetičke retinopatije (8). Dijabetička neuropatija se

opisuje kao postupni gubitak živčanih vlakana perifernog živčanog sustava te zahvaća 50 % svih dijabetičara (9). Makrovaskularne komplikacije, čiji je glavni patološki mehanizam ateroskleroza, uključuju koronarnu bolest srca, aritmije, srčano zatajenje, iznenadnu srčanu smrt, cerebrovaskularne bolesti i perifernu arterijsku bolest. Kardiovaskularne su bolesti glavni uzrok smrti u dijabetičara (10).

## **1.2. Mitohondriji**

Mitohondriji su jedinstvene stanične organele, čiji su proteini građeni od vlastite mitohondrijske DNA i od DNA jezgre. Unutrašnjost mitohondrija čini matriks koji je okružen vanjskom i unutarnjom membranom, čiji se nabori izdužuju u sam matriks (11). Mitohondriji imaju mnogo funkcija u stanici, a jedna od glavnih uloga je u energetske metabolizmu stanice, odnosno produkcija ATP-a. Oni proizvode više od 90 % ATP-a koji je potreban za stanični metabolizam (12). U ostale uloge mitohondrija ubrajaju se:

- Stanična signalizacija,
- Rast stanice,
- Apoptoza,
- Regulacija homeostaze iona,
- Metabolizam aminokiselina, lipida i kolesterola (12,13).

Mitohondriji su uključeni u proces starenja i patogenezu mnogih bolesti poput dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, neuroloških bolesti i mnogih drugih (12). Proces stvaranja ATP-a se osniva na oksidativnoj fosforilaciji, a kao nusprodukt tog procesa nastaju reaktivni kisikovi spojevi (ROS). Približno 90% ROS-a stvoreno je putem oksidativne fosforilacije (14). Ostali važni izvori

ROS-a su nikotinamid adenin dinukleotid-fosfat (NADPH) oksidaza, ksantin oksidaza, lipoksigenaza, sintaza dušikova oksida (NO-sintaza) i mijeloperoksidaza (MPO) (15). Unatoč tome što je poznatiji po svojim negativnim učincima, ROS ima razne fiziološke uloge, poput regulacije puteva stanične signalizacije, autofagije, odgovora na hipoksiju, diferencijacije stanica i imunosti (16). Problem nastaje kada se koncentracija ROS-a prekomjerno poveća uzrokujući patološke promjene, kakve nalazimo u kardiovaskularnim bolestima i dijabetesu.

### **1.3. Kardiomiopatije**

Kardiomiopatija je patološka i anatomska dijagnoza povezana s električnom i mišićnom disfunkcijom srca (17). Kardiomiopatija kao pojam obuhvaća heterogenu grupu bolesti miokarda. Manifestacije kardiomiopatija mogu biti od mikroskopskih promjena kardiomiocita do fulminantnog oblika srčanog zatajenja s poremećenim srčanim ritmom, neadekvatnom perfuzijom tkiva i nakupljanjem tekućine (18). Američko udruženje za srce (American Heart Association, AHA) 2006. godine je izdalo klasifikaciju u kojoj su kardiomiopatije podijeljene na primarne, gdje je patološki proces prvenstveno vezan uz srce i sekundarne gdje je sistemska bolest uzrok zahvaćanja srca (19).

Primarne kardiomiopatije dijele se na stečene, genetske i miješane. Najčešća primarna kardiomiopatija je hipertrofična kardiomiopatija koja se definira hipertrofijom lijevog ventrikula bez dilatacije srčanih komora (18) i uzrokovana je mutacijom gena koji kodiraju proteine sarkomere. Ima prevalenciju od 1:500 (0.2%), a genetičke populacijske studije procjenjuju stvarnu prevalenciju od 0.5% (20). Dilatativna kardiomiopatija je definirana uvećanjem ventrikula,

normalnom debljinom stijenke ventrikula i sistoličkom disfunkcijom (18). Ima prevalenciju od 1:2,500 i glavna je indikacija za transplantaciju srca (19).

Sekundarne kardiomiopatije se mogu podijeliti na autoimune, endokrine, infektivne, infiltrativne, toksične, nutritivne, neuromuskularne i one nastale zbog poremećaja skladištenja. Cilj liječenja sekundarnih kardiomiopatija je izlječenje osnovne bolesti, ukidanje lijekova koji pogoršavaju kardiomiopatiju te liječenje simptoma srčanog zatajenja. (18). Među endokrine kardiomiopatije spada dijabetička kardiomiopatija.

#### **1.4. Dijabetička kardiomiopatija**

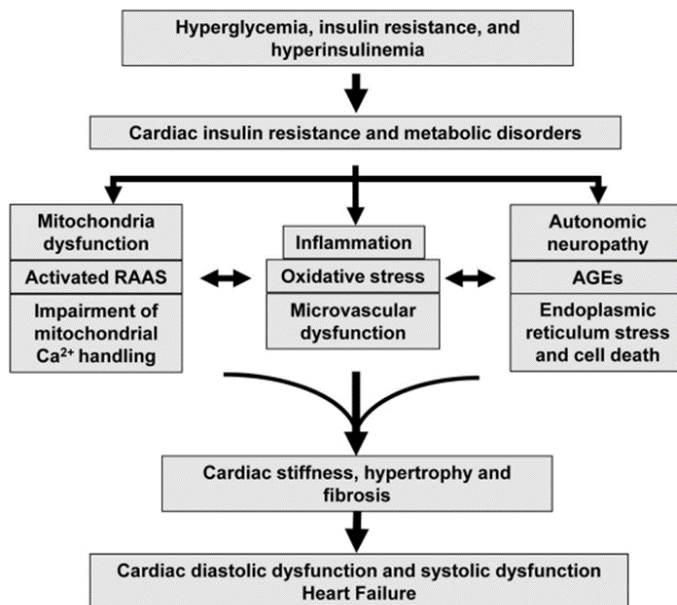
Dijabetička kardiomiopatija definira se kao prisutnost abnormalne strukture miokarda i njegove slabije funkcije u odsustvu ostalih srčanih rizičnih faktora kao što su hipertenzija, koronarna bolest srca i značajna valvularna bolest srca u osoba s dijabetesom (21). Prema američkoj studiji iz 2014. godine, dijabetička kardiomiopatija dijagnosticirana je u 23 osobe na uzorku od 2042 ispitanika dobi iznad 45 godina, što bi odgovaralo prevalenciji u općoj populaciji od 1.1%. U jednoj studiji prevalencija dijabetičke kardiomiopatije u dijabetičara iznosila je 16.9%, a čak 54.4% ispitanika imalo je dijastoličku disfunkciju (22).

Prva faza dijabetičke kardiomiopatije najčešće je asimptomatska, što je jedan od razloga nerijetko kasnog otkrivanja bolesti. Prvu fazu karakterizira povećana fibroza i nerastegljivost (engl. stiffnes) koji dovode do dijastoličke disfunkcije. Dolazi do smanjenog ranog dijastoličkog punjenja, pojačanog punjenja atriya i njegovog povećanja te do porasta tlaka u lijevoj klijetki na kraju dijastole (23).

Druga faza dijabetičke kardiomiopatije karakterizirana je hipertrofijom lijevog ventrikula, srčanim remodeliranjem, daljnjim pogoršanjem dijastoličke disfunkcije te zatim i pojavom kliničkih pokazatelja srčanog zatajenja s očuvanom ejeckijskom frakcijom (engl. HFpEF). Kako napreduje dijabetička kardiomiopatija, uz dijastoličku disfunkciju, dolazi i do sistoličke disfunkcije koja dovodi do smanjenja ejeckijske frakcije, povećanja lijeve klijetke i skraćenog razdoblja ejeckije (24).

Postoji nekoliko patofizioloških mehanizama u podlozi dijabetičke kardiomiopatije koji se istovremeno odvijaju i međusobno su isprepleteni. Hiperglikemija, inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija induciraju srčanu inzulinsku rezistenciju i metaboličke poremećaje. To posljedično uzrokuje (slika 1):

- oksidativni stres,
- disfunkciju mitohondrija,
- pogoršanje mitohondrijske regulacije kalcija,
- upalu,
- nastanak produkata uznapredovale glikacije (AGE),
- aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS),
- stres endoplazmatskog retikuluma,
- smrt kardiomiocita,
- autonomnu neuropatiju i
- mikrovaskularnu disfunkciju (21).

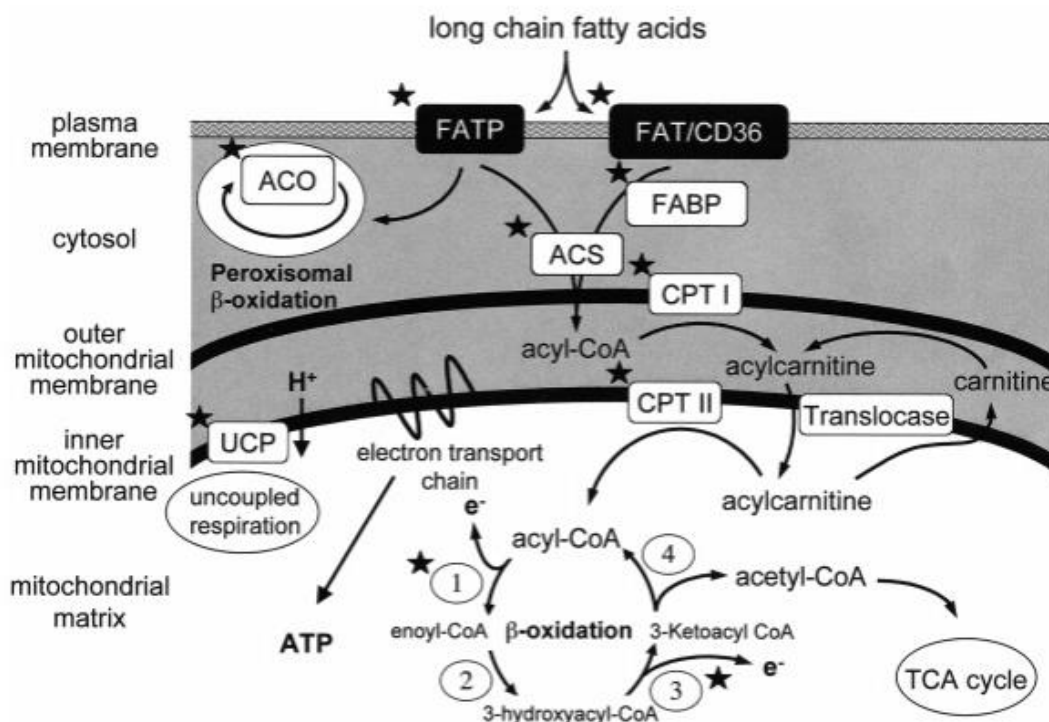


**Slika 1.** Patofiziološki mehanizmi dijabetičke kardiomiopatije. Preuzeto iz: Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018 Feb 16;122(4):624–38.

## 2. POREMEĆAJ ENERGIJSKOG METABOLIZMA U DIJABETIČKOM SRCU

Kardiomiociti su srčane mišićne stanice čiji metabolizam zahtijeva veliku količinu energije, odnosno ATP-a, za održavanje normalne srčane funkcije. Produkcija te energije primarno se odvija u mitohondrijima. U fiziološkim uvjetima normalno srce većinu energije generira putem  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina (oko 70%), a ostatak energije se crpi iz izvora kao što su glukoza, laktati, aminokiseline, ketoni i ostali nutrijenti (oko 30%) (25,26). U usporedbi s time, u dijabetičkom srcu povećava se razina  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina, a smanjuje se razina oksidacije glukoze (27,28). Za produkciju jednake količine ATP-a, oksidacija masnih kiselina, kao metaboličkog supstrata, zahtijeva 12% više kisika u odnosu na oksidaciju glukoze, što je glavni razlog pogoršanja hipoksije u miokardu i mikroangiopatije u dijabetičara. U pacijenata s dijabetičkom kardiomiopatijom često dolazi do povećane potrošnje kisika i respiratorne disfunkcije u mitohondriju zbog toga što se ATP uglavnom sintetizira  $\beta$ -oksidacijom masnih kiselina u mitohondrijima (27).

Povećanje oksidativnog kapaciteta masnih kiselina miokarda u osoba s dijabetičkom kardiomiopatijom jednim je dijelom uzrokovano povećanom aktivnošću nuklearnog receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma alfa (PPAR $\alpha$ ) (26,27). U pacijenata s inzulinskom rezistencijom povećana količina masnih kiselina može dovesti do aktivacije PPAR $\alpha$  (27). Aktivacija PPAR $\alpha$  uzrokuje povećanu ekspresiju gotovo svih gena uključenih u metabolizam masnih kiselina u miokardu (29) (slika 2). Ona pospješuje inhibiciju piruvat dehidrogenazne kinaze (PDK) i smanjuje oksidaciju glukoze, čime se povećava unos mitohondrijskih masnih kiselina i kao posljedicu uzrokuje potrošnju energije (27,30).



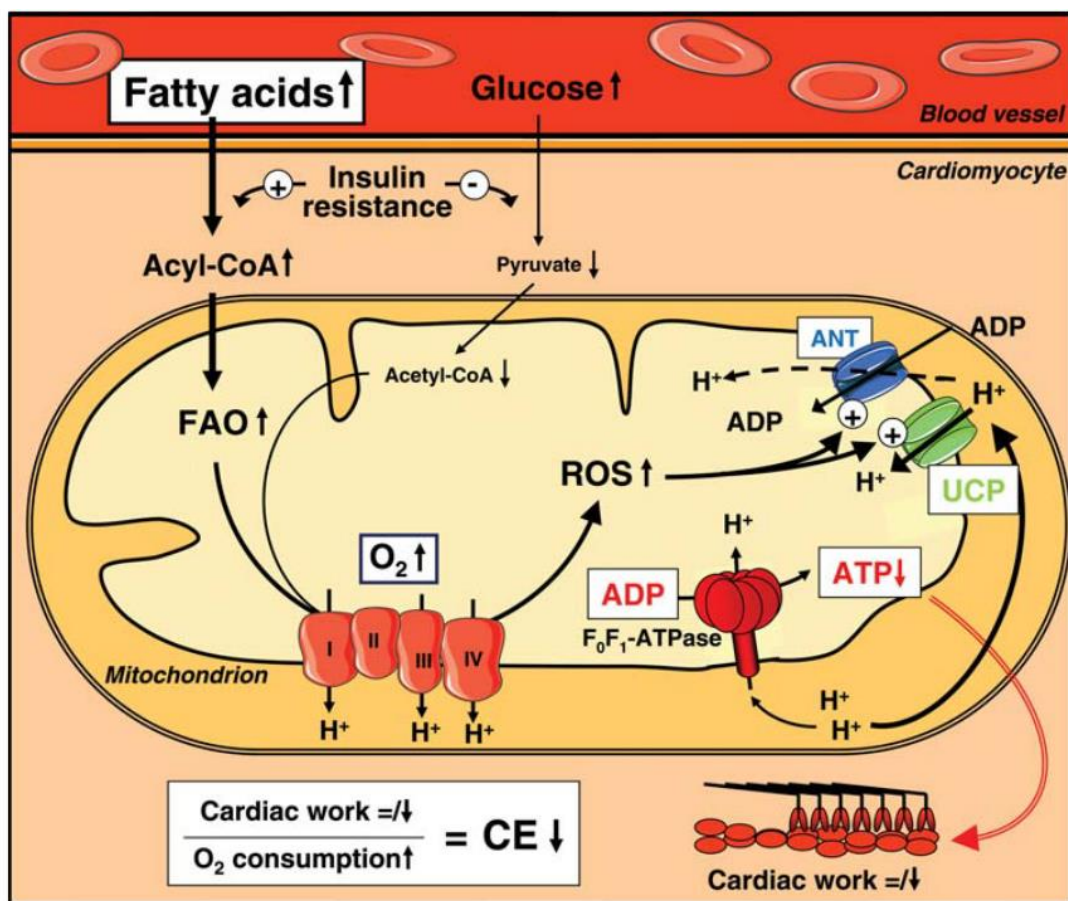
**Slika 2.** PPAR $\alpha$  mete (engl. targets) u staničnom putu oksidacije masnih kiselina. Preuzeto iz: Barger PM, Kelly DP. PPAR Signaling in the Control of Cardiac Energy Metabolism. Trends Cardiovasc Med. 2000 Aug;10(6):238–45.

Povećano rasprezanje oksidativne fosforilacije također je jedan od važnih mehanizama koji dovodi do povećane potrošnje kisika u mitohondrijima i smanjene srčane učinkovitosti u pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2 (26). Glavnu ulogu imaju termogenini (UCP-i, engl. uncoupling protein) koji mogu prenesti vodikove ione preko unutarnje mitohondrijske membrane mimo ATP-sintaze. Smanjeno stvaranje ATP-a uzrokuju tako što rasipaju protonski gradijent na membrani mitohondrija, odnosno prevode potencijalnu elektrokemijsku energiju protona isključivo u toplinu (31). UCP-ovi zapravo procesom rasprezanja uzrokuju gubitak



sprezanja između prijenosa elektrona kroz respiratorni lanac i aktivnosti ATP-sintaze, tj. stvaranja ATP-a. Time dovode do povećane potrošnje kisika bez paralelnog povećanja količine ATP-a. Pet vrsta UCP-ova je otkriveno u tijelu čovjeka, a najvažniju ulogu u miokardu imaju UCP2 i UCP3. UCP-ovi se aktiviraju pomoću ROS-a, noradrenalina i masnih kiselina (27). Aktivacija UCP-ova ima fiziološku ulogu u smanjenju protonskog gradijenta i smanjenju ROS-a u kontekstu povećanog protoka mitohondrijskih supstrata (32). Međutim, u nekim oblicima dijabetesa, posebice u onih s inzulinskom rezistencijom i pretilošću, povećanje proizvodnje ROS-a nije posljedica povećanja protoka supstrata, već je uzrokovano defektima u respiratornom lancu (ETC) koji potiču pretjeranu proizvodnju ROS-a (26).

U dijabetesu tipa 2, primarno zbog inzulinske rezistencije, srce ima smanjeni kapacitet korištenja glukoze, a povećava se dostava masnih kiselina srcu. Ovo dovodi do njihovog povećanog unosa i oksidacije. Posljedično povećanje dopreme redukcijskih ekvivalenata u respiratorni lanac može povećati proizvodnju ROS-a, što dovodi do aktivacije UCP-ova i propuštanja protona putem translokatora adenin nukleotida (ANT, engl. adenine nucleotide translocator). Povećano odvajanje oksidativne fosforilacije dovodi do povećane potrošnje mitohondrijskog kisika, čime se zatim povećava oksidacija masnih kiselina. Budući da povećanje potrošnje kisika proizlazi iz raspredanja, sinteza ATP-a se ne povećava proporcionalno, što rezultira smanjenom srčanom učinkovitošću, posljedičnim energetskim deficitom srca i konačno kontraktilnom disfunkcijom (26) (slika 3).



**Slika 3.** Masnim kiselinama uzrokovano mitohondrijsko rasprezanje i smanjena srčana učinkovitost. Preuzeto iz: Bugger H, Abel ED. Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovasc Res.* 2010 Nov 1;88(2):229–40.

### 3. OKSIDATIVNI STRES U DIJABETIČKOM SRCU

Slobodni kisikovi radikali su molekule koje sadrže nesparene elektrone u atomskim orbitalama i pripadaju ROS-u. Visoke koncentracije ROS-a u stanici mogu dovesti do oštećenja lipida, proteina, nukleinskih kiselina (DNA) i na kraju do stanične smrti (33). Mitohondrijski respiratorni lanac jedan je od najvažnijih izvora ROS-a, počevši od superoksidnog aniona. Redoks stanje respiratornog lanca glavni je čimbenik koji utječe na stvaranje ROS-a (26). Do značajne proizvodnje ROS-a dolazi ako električni potencijal mitohondrijske membrane pređe preko određenog praga (34). „Curenje“ elektrona primarno se događa na kompleksu I i III ETC-a i to generira nastanak nepotpuno reduciranih oblika kisika, tj. ROS-a (35,36).

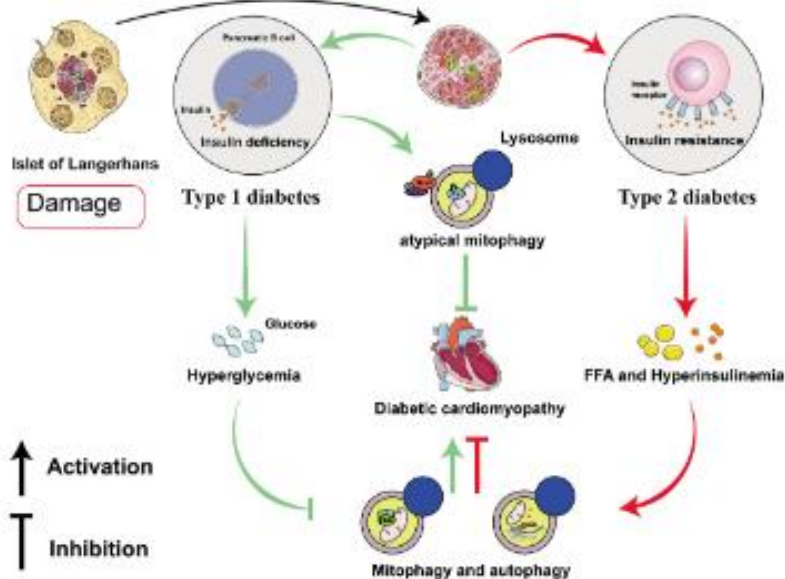
U dijabetesu zbog različitih promjena, kao što su visoka glukoza, inzulinska rezistencija, visoki lipidi, povećano mitohondrijsko rasprezanje i poremećaji u signalizaciji kalcija, veća količina nikotinamid adenin dinukleotida (NADH) i flavin adenin dinukleotida (FADH<sub>2</sub>) teče prema mitohondrijskom respiratornom lancu. NADH i FADH<sub>2</sub>, kao donori elektrona, pojačavaju protok elektrona u ETC-u i time povećavaju potencijal mitohondrijske membrane, što naposljetku dovodi do povećane proizvodnje ROS-a (27,37,38). Veća koncentracija ROS-a u stanici dovodi do povećanog nakupljanja kalcija (Ca<sup>2+</sup>). ROS i Ca<sup>2+</sup> potiču otvaranje mitohondrijske permeabilizacijske pore (mPTP) u pojedinačnom mitohondriju, što je ključni događaj koji dovodi do stanične smrti (39). To uzrokuje daljnju navalu ROS-a i Ca<sup>2+</sup>, na kraju dovodeći do samoodržavajuće progresije otvaranja mPTP-a kroz cjelokupnu populaciju mitohondrija (40). Otvaranje mPTP-a uzrokuje daljnje smanjenje potencijala mitohondrijske membrane, prekida proizvodnju ATP-a i naposljetku dovodi do stanične smrti (41).

#### 4. MITOFAGIJA U DIJABETIČKOM SRCU

Autofagija je proces razgradnje različitih proteina i organela u citoplazmi kojim se osigurava sustav kontrole kvalitete staničnih komponenata. Aktivira se u odgovoru na stanja poput stresa ili gladovanja. U tom slučaju mitohondriji mogu biti uključeni u neselektivni proces razgradnje (42). Ciljana eliminacija mitohondrija naziva se mitofagija. Mitofagija je selektivni tip autofagije u kojem se uklanjaju oštećeni ili nepotrebni mitohondriji (43). Mitofagija i autofagija su različiti procesi regulirani različitim signalnim putevima. To je važno kako bi se prilikom procesa mitofagije uklanjali samo disfunkcionalni i suvišni mitohondriji (42). Tome u prilog govori činjenica da isto stanje ima drugačiji utjecaj na mitofagiju u odnosu na autofagiju. Primjerice, gladovanje aktivira autofagiju, a istovremeno inhibira mitofagiju (44). U suprotnom stanju, uvjeta bogatih hranjivim tvarima, dolazi do stimulacije mitofagije, a inhibicije autofagije (45). Mitofagija ostvaruje svoju specifičnost kroz PINK1/Parkin signalizacijski put te kroz različit broj molekula i receptora poput HDAC6 i BNIP3 (42).

Uloga mitofagije u dijabetičkom srcu još uvijek nije skroz razjašnjena. Ovisno o kontekstu, određene studije ukazuju na njezinu protektivnu ulogu, dok druge tvrde kako ona pogoršava srčanu funkciju. Uz to, mehanizmi i učinci mitofagije mogu se razlikovati ovisno o tome je li riječ o dijabetesu tipa 1 ili 2 (46) (slika 4). Rezultati nekih prijašnjih studija pokazali su kako inzulin inhibira autofagiju i mitofagiju. Iz toga bi se moglo zaključiti da bi kod dijabetesa tipa 1, gdje postoji manjak inzulina, trebalo doći do aktivacije autofagije i mitofagije. Jedna je studija pokazala kako nedostatak receptora za inzulinski supstrat 1/2 (IRS1/2) sprječava inhibicijski učinak inzulina na neonatalnu autofagiju u srcu (47). Međutim, velik broj drugih studija pokazao je kako su autofagija i mitofagija suprimirani u srcima životinjskih modela s tipom 1 dijabetesa (48–50). Studija Xua i suradnika iz 2013. godine ukazuje da uslijed oštećene signalizacije putem

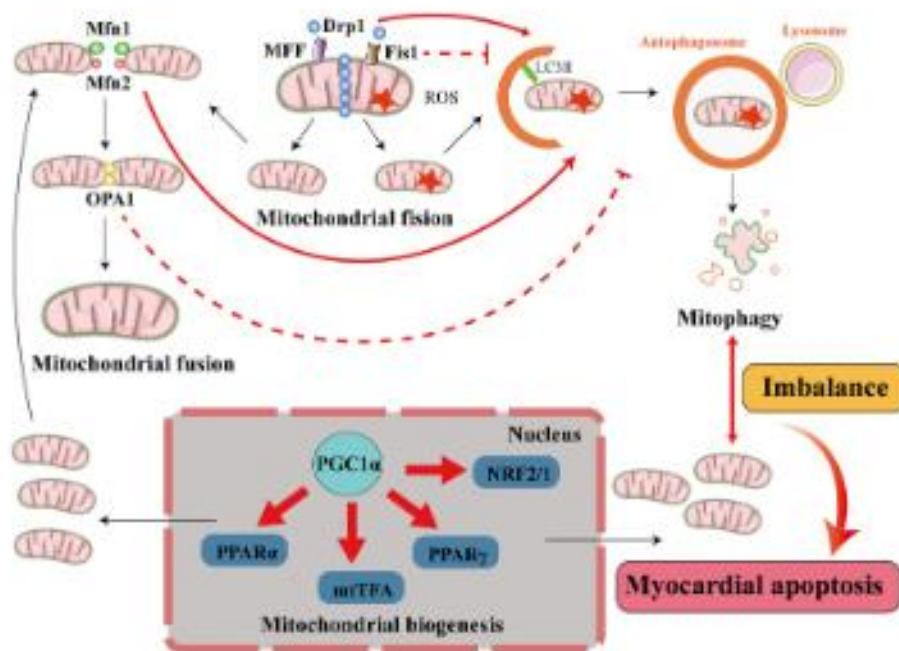
PINK1/parkin signalizacijskog puta u dijabetesu tipa 1 dolazi do aktivacije alternativnih puta mitofagije (51). S druge strane, modeli dijabetesa tipa 2 pokazuju drugačije rezultate. Srčana lipotoksičnost jedan je od ključnih mehanizama dijabetičke kardiomiopatije u dijabetesu tipa 2. Nekoliko je studija pokazalo kako su srčana autofagija i mitofagija inhibirane u životinjskim modelima koji su dobivali hranu bogatu lipidima (52,53). Druge studije pokazale su suprotne rezultate, sugerirajući da je autofagija aktivirana u životinjskim modelima s dijabetesom tipa 2 (54). Postavlja se pitanje je li mitofagija kompenzacijski mehanizam koji poboljšava srčanu funkciju u dijabetičkoj kardiomiopatiji ili samo dodatan čimbenik koji dovodi do njenog pogoršanja. Tong i suradnici su 2019. godine proveli studiju na miševima koji su hranjeni dijetom bogatom lipidima, kod kojih srčana autofagija svoj vrhunac doživljava nakon 6 tjedana uz aktivaciju mitofagije nakon 2 mjeseca. Rezultati istraživanja pokazali su da miševi, kojima je nokautiran gen za parkin, imaju slabiju srčanu funkciju u odnosu na miševе divljeg fenotipa (55). Ova studija ukazuje kako mitofagija i autofagija imaju protektivan kompenzatorni učinak u početnim stadijima dijabetičke kardiomiopatije u dijabetesu tipa 2 (46).



**Slika 4.** Uloge mitofagije i autofagije u dijabetičkoj kardiomiopatiji kod tipa 1 i tipa 2 šećerne bolesti. Preuzeto iz: Zheng H, Zhu H, Liu X, Huang X, Huang A, Huang Y. Mitophagy in Diabetic Cardiomyopathy: Roles and Mechanisms. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Sep 27;9:750382.

Mitofagija je jedan od nekoliko procesa uključenih u homeostazu mitohondrija. Za održavanje kvalitete mitohondrija važni su i mitohondrijski odgovor na razmotane proteine, mitohondrijska dinamika, koja objedinjuje fisiju i fuziju, te mitohondrijska biogeneza. Svi ti procesi, i njihove međusobne interakcije, ključni su za normalno funkcioniranje mitohondrija (slika 5). Prilikom oštećenja mitohondrija u kardiomiocitima, prvi proces koji nastupa je mitohondrijska fisija, proces kojim se uklanja oštećeni dio mitohondrija. Oštećeni dio mitohondrija potom se razdvaja u zdravi i oštećeni mitohondrij. Zdravi mitohondrij zatim sudjeluje u drugim procesima, kao što je mitohondrijska fuzija, a oštećeni mitohondrij uklanja se procesom mitofagije. Kada se ukloni određeni broj mitohondrija, stvara se novi broj mitohondrija procesom mitohondrijske biogeneze.

Ako nastupi disbalans mitofagije i mitohondrijske biogeneze, dolazi do oštećenja kardiomiocita (46).



**Slika 5.** Interakcije između mitofagije, mitohondrijske dinamike i mitohondrijske biogeneze u dijabetičkoj kardiomiopatiji. Preuzeto iz: Zheng H, Zhu H, Liu X, Huang X, Huang A, Huang Y. Mitophagy in Diabetic Cardiomyopathy: Roles and Mechanisms. Front Cell Dev Biol. 2021 Sep 27;9:750382.

## 5. MITOHONDRIJI KAO POTENCIJALNA META U LIJEČENJU DIJABETIČKE KARDIOMIOPATIJE

Sustavnije istraživanje mitohondrijskih učinaka na dijabetičku kardiomiopatiju i mehanizme antidijabetičkih lijekova doprinosi njihovom boljem razumijevanju. Upravo zbog toga mitohondriji privlače sve veću pozornost kao potencijalna meta u liječenju dijabetičke kardiomiopatije. Postoji već nekoliko antidijabetičkih lijekova koji, izravno ili neizravno, smanjuju mitohondrijske defekte u različitim eksperimentalnim modelima dijabetičke kardiomiopatije (56).

Metformin je jedan od lijekova prve linije liječenja dijabetesa tipa 2 (57). Studija Yanga i suradnika iz 2019. godine pokazala je kako metformin može dovesti do inhibicije NLRP3 inflammasoma (engl. NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome), koji je regulator stanične smrti i fibroze, putem aktivacije AMPK signalnog puta i autofagije. Ovaj učinak metformina ukazuje na njegovo potencijalno kardioprotektivno i protuupalno djelovanje (58). Studija Chena i suradnika iz 2017. godine, uz pomoć taspigargina, pokazala je kako indukcija stresa endoplazmatskog retikuluma, jednog od tipičnih karakteristika dijabetičke kardiomiopatije, narušava mitohondrijsku respiraciju kod miševa bez dijabetesa i inducira otvaranje mPTP-a te povećanje mitohondrijskog oksidativnog stresa. Liječenje miševa metforminom normaliziralo je sve mitohondrijske abnormalnosti, moguće putem aktivacije AMP-aktivirane protein kinaze. Ovi nalazi sugeriraju da metformin potencijalno može ublažiti mitohondrijske defekte u dijabetičkoj kardiomiopatiji izazvanoj stresom endoplazmatskog retikuluma ili čak drugim uzrocima (59).

SGLT2 (engl. sodium-glucose transport protein 2) inhibitori su, kao i metformin, lijekovi prve linije liječenja dijabetesa tipa 2, osobito u osoba s povećanim kardiorrenalnim rizikom (57).



Kliničke studije pokazale su njihov poželjan učinak na smanjenje rizika od kardiovaskularnih uzroka smrti, osobito od srčanog zatajenja (60). Mitohondriji imaju moguću ulogu u povoljnim učincima SGLT2 inhibitora na miokard.  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -izmjenjivač 1 (NHE1) identificiran je kao jedna od meta SGLT2 inhibitora. U izoliranim kardiomiocitima miševa, tretman empagliflozinom, koji je predstavnik skupine SGLT2 inhibitora, smanjuje protok NHE1 i snižava razine citosolnog  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Na}^+$ , vjerojatno direktnim vezanjem empagliflozina za NHE1 (61). Baartscheer i suradnici su u studiji iz 2017. godine izvijestili da empagliflozin smanjuje koncentraciju citosolnog  $\text{Ca}^{2+}$  dok povećava koncentraciju mitohondrijskog  $\text{Ca}^{2+}$ . Stoga, SGLT2 inhibitori mogu ublažiti poremećaj homeostaze  $\text{Ca}^{2+}$  u citosolu i mitohondrijima te povećati proizvodnju ATP-a aktivacijom mitohondrijskih dehidrogenaza osjetljivih na kalcij (62).

Antidijabetički lijekovi nisu jedini lijekovi koji su potencijalna terapijska opcija za poboljšanje mitohondrijske funkcije u pacijenata sa dijabetičkom kardiomiopatijom. S obzirom na brojne štetne učinke mitohondrijskog oksidativnog stresa u dijabetičkoj kardiomiopatiji, uklanjanje mitohondrijskog ROS-a predstavlja potencijalnu terapijsku strategiju. Nekoliko lijekova usmjerenih na mitohondrije pokazalo je sposobnost smanjivanja mitohondrijskog oksidativnog stresa u prekliničkim studijama, kao što su MitoQ, MnTBAP ili MitoTempo (63,64). Mitofagija je također jedna od potencijalnih terapijskih meta u dijabetičkoj kardiomiopatiji. Neki postojeći lijekovi, uključujući metformin, exendin-4 (agonist GLP-1 receptora), pioglitazon, blokatore angiotenzinskih receptora i resveratrol, mogu utjecati na mitofagiju (65,66).

## 6. ZAKLJUČAK

Dijabetička kardiomiopatija definira se kao prisutnost abnormalne strukture miokarda i njegove slabije funkcije u odsustvu ostalih srčanih rizičnih faktora kao što su hipertenzija, koronarna bolest srca i značajna valvularna bolest srca u osoba s dijabetesom. Iako patofiziologija dijabetičke kardiomiopatije nije u potpunosti razjašnjena, sve više istraživanja pokazuje kako poremećaj energijskog metabolizma u srcu igra važnu ulogu, s posebnim naglaskom na abnormalnosti mitohondrija i poremećaj mitohondrijske funkcije.

U ovom preglednom radu, raspravljali smo o mehanizmima i putovima koji su poremećeni u dijabetičkom srcu i koji čine mitohondrije osjetljivima na oštećenje i disfunkciju. Ovi mitohondrijski defekti doprinose mnogim patološkim značajkama dijabetičkog srca što stavlja mitohondrije u središte patofiziologije dijabetičke kardiomiopatije.

90% proizvodnje intracelularnog ATP-a odvija se putem mitohondrijske oksidativne fosforilacije. U tipu 2 dijabetesa, kao glavni izvor proizvodnje ATP-a u mitohondrijima, oksidacija slobodnih masnih kiselina zamjenjuje dio glikolize, uz povećanu proizvodnju mitohondrijskog ROS-a i oštećenu oksidativnu fosforilaciju. Povećano odvajanje oksidativne fosforilacije također je jedan od važnih mehanizama koji dovodi do povećane potrošnje kisika u mitohondrijima i smanjene učinkovitosti energijskog metabolizma u srcu bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Mitohondrijski respiratorni lanac glavni je izvor ROS-a uključujući superoksidni anion. U dijabetesu zbog različitih promjena, kao što su visoka glukoza, inzulinska rezistencija, visoki lipidi, povećano mitohondrijsko rasporezanje i poremećaji u signalizaciji kalcija dolazi do povećane proizvodnje ROS-a. Visoke koncentracije ROS-a u staniци mogu dovesti do oštećenja lipida, proteina, nukleinskih kiselina i na kraju do stanične smrti.

Mitofagija je selektivni tip autofagije u kojem se uklanjaju oštećeni mitohondriji. Iako uloga mitofagije u dijabetičkom srcu još uvijek nije potpuno razjašnjena, rezultati nedavnih studija ukazuju kako mitofagija i autofagija imaju protektivan kompenzatorni učinak u početnim stadijima dijabetičke kardiomiopatije u dijabetesu tipa 2.

Budući da su ova saznanja dobivena uglavnom na životinjskim modelima, potrebna su daljnja istraživanja uloge mitohondrija u dijabetičkoj kardiomiopatiji u ljudi, kako bi se mogle otkriti potencijalne mitohondrijske mete liječenja u dijabetičkoj kardiomiopatiji. Spoznaja da su neki korisni učinci kardioprotektivnih antidijabetičkih lijekova (npr. metformin, SGLT2 inhibitori) posredovani direktnim ili indirektnim djelovanjem na mitohondrije, naglašava značajnost poboljšanja mitohondrijskih abnormalnosti miokarda kod dijabetičara. S daljnjim napredovanjem razumijevanja uloge mitohondrija u dijabetičkoj kardiomiopatiji i razvitkom novih tehnologija, mitohondrijski lijekovi mogu postati realna terapijska opcija u dijabetičkoj kardiomiopatiji.

## 7. ZAHVALE

Prije svega zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Sedliću, na trudu, pomoći, strpljenju, pruženom znanju i iskazanoj dobroj volji pri izradi diplomskog rada i tijekom studiranja.

Hvala svim nastavnicima i profesorima s kojima sam usko surađivao. Posebno zahvaljujem akademiku Bojanu Jelakoviću, profesoru Ivanu Damjanovu, profesoru Aleksandru Džakuli i dr. sc. Martini Matovinović na prenesenom znanju i pruženim prilikama.

Hvala prijateljima i obitelji, posebno roditeljima Danku i Mirjani koji su me podržavali i dijelili sa mnom radosne i teške trenutke tijekom 6 godina studiranja.

Na kraju posebno zahvaljujem svojoj zaručnici Klari, koja je bila moj najveći oslonac, podrška i radost tijekom cijelog mog studija.

## 8. LITERATURA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i sur., 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement\_1):S19–40.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Da Rocha Fernandes JD, Ohlogge AW, i sur., IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:271–81.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, i sur., IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.
4. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020 Jan 27;18(2):117–24.
5. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, i sur., Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014 Oct 1;37(10):2864–83.
6. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, Robinson-Cohen C, Heagerty PJ, Tuttle K, i sur., Diabetes and CKD in the United States Population, 2009–2014. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):1984–90.
7. Kobrin Klein BE. Overview of Epidemiologic Studies of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007 Jan;14(4):179–83.
8. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, i sur., Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar 1;35(3):556–64.
9. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care*. 2004 Jun 1;27(6):1458–86.
10. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020 Jan 27;18(2):110–6.
11. Lewin B, editor. *Cells*. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 2007. 863 p.
12. Javadov S, Kozlov AV, Camara AKS. Mitochondria in Health and Diseases. *Cells*. 2020 May 9;9(5):1177.
13. Chinnery PF. Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep 1;74(9):1188–99.
14. Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in Health and Disease. *Cells*. 2019 Jul 5;8(7):680.
15. Sugamura K, Keaney, JF. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sep;51(5):978–92.

16. Sena LA, Chandel NS. Physiological Roles of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Mol Cell*. 2012 Oct;48(2):158–67.
17. Wexler RK, Elton T, Pleister A, Feldman D. Cardiomyopathy: an overview. *Am Fam Physician*. 2009 May 1;79(9):778–84.
18. Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2017 Nov 15;96(10):640–6.
19. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al., Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
20. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar;65(12):1249–54.
21. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 2018 Feb 16;122(4):624–38.
22. Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Chen HH. The Prevalence of Diabetic Cardiomyopathy: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *J Card Fail*. 2014 May;20(5):304–9.
23. Westermeier F, Riquelme JA, Pavez M, Garrido V, Díaz A, Verdejo HE, et al., New Molecular Insights of Insulin in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol* [Internet]. 2016 Apr 12 [cited 2023 May 20];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphys.2016.00125/abstract>
24. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Mar;12(3):144–53.
25. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiol Rev*. 2005 Jul;85(3):1093–129.
26. Bugger H, Abel ED. Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovasc Res*. 2010 Nov 1;88(2):229–40.
27. Bai J, Liu C, Zhu P, Li Y. Novel Insights Into Molecular Mechanism of Mitochondria in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol*. 2021 Jan 18;11:609157.
28. Mazumder PK, O'Neill BT, Roberts MW, Buchanan J, Yun UJ, Cooksey RC, et al., Impaired Cardiac Efficiency and Increased Fatty Acid Oxidation in Insulin-Resistant *ob/ob* Mouse Hearts. *Diabetes*. 2004 Sep 1;53(9):2366–74.
29. Barger PM, Kelly DP. PPAR Signaling in the Control of Cardiac Energy Metabolism. *Trends Cardiovasc Med*. 2000 Aug;10(6):238–45.

30. Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem.* 2019 Mar;166:502–13.
31. Demine, Renard, Arnould. Mitochondrial Uncoupling: A Key Controller of Biological Processes in Physiology and Diseases. *Cells.* 2019 Jul 30;8(8):795.
32. Brand MD, Esteves TC. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell Metab.* 2005 Aug;2(2):85–93.
33. Bergamini C, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, Reactive Oxygen Species and Tissue Damage. *Curr Pharm Des.* 2004 May 1;10(14):1611–26.
34. Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 1997 Oct 13;416(1):15–8.
35. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2003 Oct 15;552(2):335–44.
36. St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of Superoxide Production from Different Sites in the Mitochondrial Electron Transport Chain. *J Biol Chem.* 2002 Nov;277(47):44784–90.
37. Sedlic F, Muravyeva MY, Sepac A, Sedlic M, Williams AM, Yang M, i sur., Targeted Modification of Mitochondrial ROS Production Converts High Glucose-Induced Cytotoxicity to Cytoprotection: Effects on Anesthetic Preconditioning: CYTOTOXICITY BY ACUTE HIGH GLUCOSE. *J Cell Physiol.* 2017 Jan;232(1):216–24.
38. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res.* 2016 May 27;118(11):1808–29.
39. Hausenloy D. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia–reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2003 Dec 1;60(3):617–25.
40. Sedlic F, Sepac A, Pravdic D, Camara AKS, Bienengraeber M, Brzezinska AK, i sur., Mitochondrial depolarization underlies delay in permeability transition by preconditioning with isoflurane: roles of ROS and Ca<sup>2+</sup>. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 2010 Aug;299(2):C506–15.
41. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, Anders MW, Sheu SS. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 2004 Oct;287(4):C817–33.
42. Liang Q, Kobayashi S. Mitochondrial quality control in the diabetic heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Jun;95:57–69.
43. Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, Bravo-San Pedro JM, Cecconi F, i sur., Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J.* 2017 Jul 3;36(13):1811–36.
44. Gomes LC, Benedetto GD, Scorrano L. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability. *Nat Cell Biol.* 2011 May;13(5):589–98.

45. Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011 Jan;12(1):9–14.
46. Zheng H, Zhu H, Liu X, Huang X, Huang A, Huang Y. Mitophagy in Diabetic Cardiomyopathy: Roles and Mechanisms. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Sep 27;9:750382.
47. Riehle C, Wende AR, Sena S, Pires KM, Pereira RO, Zhu Y, i sur., Insulin receptor substrate signaling suppresses neonatal autophagy in the heart. *J Clin Invest.* 2013 Dec 2;123(12):5319–33.
48. Kobayashi S, Patel J, Zhao F, Huang Y, Kobayashi T, Liang Q. Novel Dual-Fluorescent Mitophagy Reporter Reveals a Reduced Mitophagy Flux in Type 1 Diabetic Mouse Heart. *J Osteopath Med.* 2020 Jul 1;120(7):446–55.
49. Xiao Y, Wu QQ, Duan MX, Liu C, Yuan Y, Yang Z, i sur., TAX1BP1 overexpression attenuates cardiac dysfunction and remodeling in STZ-induced diabetic cardiomyopathy in mice by regulating autophagy. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2018 May;1864(5):1728–43.
50. Wang S, Zhao Z, Fan Y, Zhang M, Feng X, Lin J, i sur., Mst1 inhibits Sirt3 expression and contributes to diabetic cardiomyopathy through inhibiting Parkin-dependent mitophagy. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2019 Jul;1865(7):1905–14.
51. Xu X, Kobayashi S, Chen K, Timm D, Volden P, Huang Y, i sur., Diminished Autophagy Limits Cardiac Injury in Mouse Models of Type 1 Diabetes. *J Biol Chem.* 2013 Jun;288(25):18077–92.
52. Mu J, Zhang D, Tian Y, Xie Z, Zou M hui. BRD4 inhibition by JQ1 prevents high-fat diet-induced diabetic cardiomyopathy by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 2020 Dec;149:1–14.
53. Sun Y, Lu F, Yu X, Wang B, Chen J, Lu F, i sur., Exogenous H<sub>2</sub>S Promoted USP8 Sulfhydration to Regulate Mitophagy in the Hearts of db/db Mice. *Aging Dis.* 2020;11(2):269.
54. Russo SB, Baicu CF, Van Laer A, Geng T, Kasiganesan H, Zile MR, i sur., Ceramide synthase 5 mediates lipid-induced autophagy and hypertrophy in cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 2012 Nov 1;122(11):3919–30.
55. Tong M, Saito T, Zhai P, Oka S ichi, Mizushima W, Nakamura M, i sur., Mitophagy Is Essential for Maintaining Cardiac Function During High Fat Diet-Induced Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019 Apr 26;124(9):1360–71.
56. Gollmer J, Zirlik A, Bugger H. Mitochondrial Mechanisms in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J.* 2020;44(1):33.
57. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i sur., 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2023.* *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Supplement\_1):S140–57.
58. Yang F, Qin Y, Wang Y, Meng S, Xian H, Che H, i sur., Metformin Inhibits the NLRP3 Inflammasome via AMPK/mTOR-dependent Effects in Diabetic Cardiomyopathy. *Int J Biol Sci.* 2019;15(5):1010–9.



59. Chen Q, Thompson J, Hu Y, Das A, Lesnefsky EJ. Metformin attenuates ER stress-induced mitochondrial dysfunction. *Transl Res.* 2017 Dec;190:40–50.
60. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *i sur.*, Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347–57.
61. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, *i sur.*, Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation. *Diabetologia.* 2018 Mar;61(3):722–6.
62. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, *i sur.*, Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017 Mar;60(3):568–73.
63. Escribano-Lopez I, Diaz-Morales N, Rovira-Llopis S, De Marañon AM, Orden S, Alvarez A, *i sur.*, The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ modulates oxidative stress, inflammation and leukocyte-endothelium interactions in leukocytes isolated from type 2 diabetic patients. *Redox Biol.* 2016 Dec;10:200–5.
64. Ilkun O, Wilde N, Tuinei J, Pires KMP, Zhu Y, Bugger H, *i sur.*, Antioxidant treatment normalizes mitochondrial energetics and myocardial insulin sensitivity independently of changes in systemic metabolic homeostasis in a mouse model of the metabolic syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Aug;85:104–16.
65. Kubli DA, Gustafsson ÅB. Unbreak My Heart: Targeting Mitochondrial Autophagy in Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal.* 2015 Jun 10;22(17):1527–44.
66. Wassef M, Tork O, Rashed L, Ibrahim W, Morsi H, Rabie D. Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy: Effect of Mesenchymal Stem Cell with PPAR-γ Agonist or Exendin-4. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Jan;126(01):27–38.

## 9. ŽIVOTOPIS

Zovem se Luka Prgomet, rođen sam u Zagrebu 22.7.1999. godine. Pohađao sam Osnovnu školu Marin Držić, nakon čega sam 2013. godine upisao II. Gimnaziju u Zagrebu. Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2017. godine. Tijekom studija bio sam predsjednik Studentske sekcije za hipertenziju, aktivni član Hrvatske lige za hipertenziju te sam u sklopu nje sudjelovao i vodio studentski dio projekta Lov na tihog ubojicu. Za sudjelovanje u projektu nagrađen sam Rektorovom nagradom 2022. godine. Nadalje, u ljeto 2022. godine, proveo sam mjesec dana na kliničkim odjelima u SAD-u, točnije na University of Kansas Medical Center, kao jedan od prvih primatelja stipendije dr. Ivana Damjanova na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Bio sam demonstrator na Katedri za patofiziologiju (2020-2022. godine). Kao predavač sam 2021. godine i 2022. godine sudjelovao na 2. i 3. Školi Patofiziologije u Dubrovniku, na „8. kongresu debljine u Opatiji“ te na međunarodnom svjetskom kongresu, „Stevo Julius Zagreb Conference On Prehypertension, Hypertension And Cardiovascular Protection, Zagreb 2022“. 2023. godine sam održao izlaganje na međunarodnom kongresu u Milanu, pod naslovom „32nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on “Hypertension and Cardiovascular Protection” na temelju podataka prikupljenih i obrađenih u navedenim projektima u kojima sam sudjelovao. Aktivno sam trenirao nogomet i košarku. Od stranih jezika aktivno se služim engleskim, a poznajem i osnove njemačkog jezika.